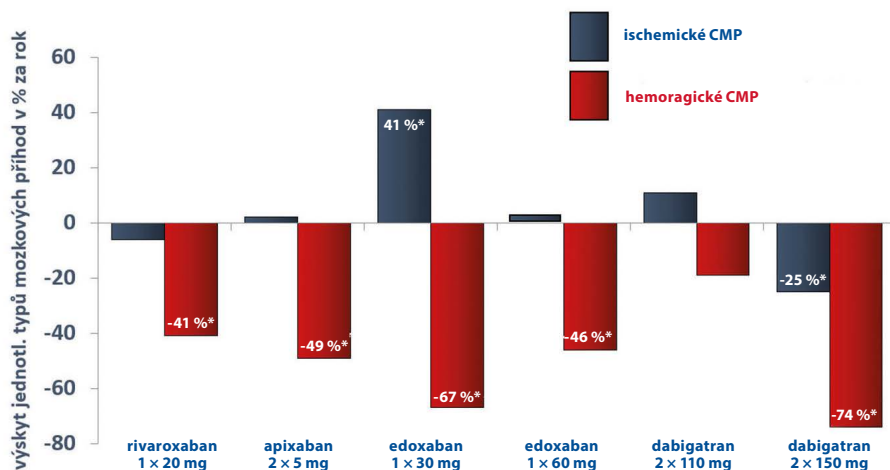
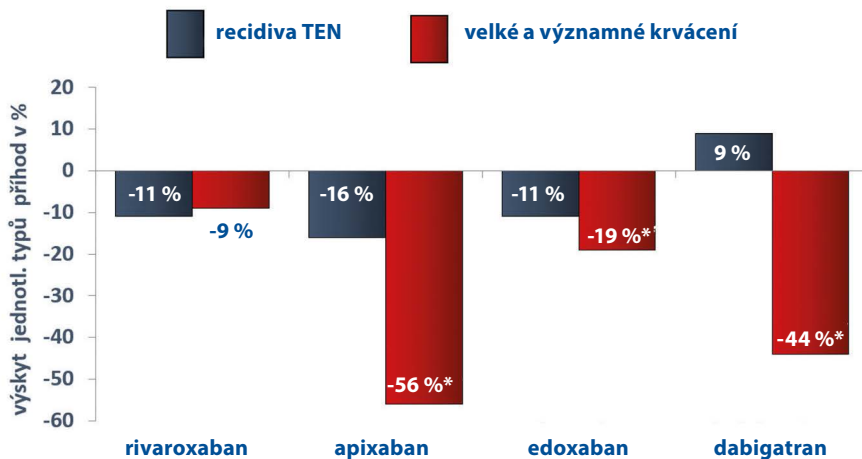


**Obr. 1.** Efekt DOAC na výskyt ischemických a hemoragických mozkových příhod při léčbě DOAC u fibrilace síní – porovnání s warfarinem (analýza ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE A RELY)



**Obr. 2.** Efekt DOAC v léčbě tromboembolické nemoci (TEN), sledována incidence recidivy TEN a velká a významná krvácení – porovnání s warfarinem (analýza st. Einstein DVT+PE, AMPLIFY, HOKUSAI a RECOVER I+II)



vládal pocit „bezpečného antikoagulancia“. S příchodem levnějších generických přípravků DOAC a očekávaným uvolněním preskripce pro praktické lékaře a další odbornosti je vhodné zrekapitulovat naše znalosti o bezpečném a účinném vedení léčby, o výběru optimálního léčiva pro daného nemocného.

### Jaké jsou klinicky významné rozdíly mezi jednotlivými DOAC?

Po farmakologické stránce jsou významné rozdíly mezi xabany (inhibitoru faktoru Xa) a dabigatranem (inhibitor trombinu). Dabigatran je z důvodů lepší absorpce podáván jako prolečivo a na úrovni enterocyty je hydrolýzou aktivován na účinný dabigatran. Absorpce dabigatranu etexilátu probíhá lépe v kyselém prostředí (inhibitory protonové pumpy – PPI ji snižují asi na polovinu) a je snižována aktivitou eliminační pumpy P-glykoproteinu

(P-gp). Při snížené aktivitě tohoto transportéru (geneticky nebo inhibicí léky či potravou) se vstřebávání zvyšuje asi na dvojnásobek (z 5% na 10%). Pro kliniku z toho vyplývá, že není vhodné aplikovat při léčbě dabigatranem ani PPI (snížení dostupnosti) ani inhibitory P-gp (zvýšení dostupnosti). Dále je významné, že dabigatran je eliminován dominantně renálně (Tab. 1). Renální insuficience vede nejen k významnému zvýšení koncentrace léčiva, ale též k výraznému prodloužení efektu. Při poklesu clearance kreatininu (ClCr) pod 50 ml/min dávku dabigatranu redukuje a při poklesu pod 30 ml/min je lék kontraindikován (Obr. 4). Při snížení renálních funkcí je nutno počítat s odezníváním účinku kolem 72 hodin.

Xabany, tedy inhibitory faktoru Xa – apixaban, edoxaban a rivaroxaban, mají podobné farmakokinetické vlastnosti, eliminace převážně extrarenálně (není nutno tak přísně sledovat

clearance kreatininu a popř. dávky redukovat). Absorpce a eliminaci ovlivňuje aktivita oxidázy CYP3A4 i transportéru P-gp, riziko lékových interakcí s inhibitory a s induktory tohoto tandemu je prakticky stejné jako u dabigatranu, pouze není interakce s PPI. Současné podávání silných a středně silných inhibitorů (např. amiodaron, verapamil) zvýší koncentraci DOAC o 50 až 100%.

Vzájemné porovnání účinnosti a bezpečnosti DOAC nemáme, pravděpodobně však rozdíly nebudou zásadní. Hodnotíme-li celkový klinický benefit, tedy současně účinnost i bezpečnost (mozkové či koronární příhody, vaskulární mortalitu, tromboembolické příhody spolu s velkými krvácivými příhodami), pak absolutní rozdíly proti warfarinu jsou pod 1 absolutní procento (Obr. 4).

### Jaké dávkování je nevhodnější – volit přípravek s aplikací jedenkrát či dvakrát denně?

Pro kliniku má význam rozdílné dávkování DOAC. Rivaroxaban a edoxaban jsou určeny v nejčastější indikaci, tj. při fibrilaci síní, k aplikaci v jedné denní dávce. Naopak u dabigatranu a apixabanu je dávka rozdělena do dvou intervalů. Jednodenní podávání je sice výhodný marketingový tah, nicméně na počátku dávkového intervalu je u významné části nemocných koncentrace příliš vysoká s rizikem krvácení, naopak na konci intervalu efekt odeznívá a zvyšuje se riziko trombotických komplikací. Z tohoto pohledu je výhodnější dávkování 2 denně, apixaban či dabigatran má při nepřímém srovnání největší účinnost při největší bezpečnosti. Též při vynechání dávky je aplikace 2x denně významně výhodnější.

### Který DOAC je nevhodnější u nemocného s vyšším rizikem krvácení, jakou dávku volit?

Každý zásah do hemostázy, důležitého reparačního mechanismu, sebou nese riziko krvácení. Neexistuje „účinné“ a přitom „bezpečné“ antikoagulans. Současná strategie je cílena na společnou cestu koagulační kaskády, tedy inhibuje jak hemostázu spouštěnou poškozením cévní stěny (zevní cesta), tak hemostázu iniciovanou kontaktem, stagnací krve či zánětem (vnitřní cesta). Nepřekvapí tedy